临床研究

克罗米芬的不同使用时机对优思明预处理多囊卵巢综合征患者妊娠结局的影响

魏守红，吴晓冰
广东省东莞市长安医院，广东 东莞 523850

摘要：目的 探讨枸橼酸氯米芬（克罗米芬）的不同使用时机对优思明预处理多囊卵巢综合征患者妊娠结局的影响。**方法** 对我院2011年4月~2015年4月妇科生殖内分泌、不孕门诊120例多囊卵巢综合征并不孕症优思明治疗3~6个月后LH、FSH、T下降接近正常后，随机分为A、B两组，A组：停用优思明治疗后下月月经第5~9天开始克罗米芬促排卵治疗，治疗3个月；B组：停用优思明治疗后月经第5~9天开始克罗米芬促排卵治疗，治疗3个月。比较两组激素水平、规律月经、排卵率、妊娠率。**结果** 两组激素水平比较无统计学差异（$P>0.05$）。A组和B组月经规律发生率分别为78.3%、58.3%，两组月经规律发生情况比较差异有统计学意义（$\chi^2=5.546$，$P<0.05$）；A组和B组排卵率分别为78.3%、58.3%，两组排卵情况比较差异有统计学意义（$\chi^2=5.546$，$P<0.05$）；A组和B组妊娠率分别为46.7%、26.7%，两组妊娠情况比较差异有统计学意义（$\chi^2=5.17$，$P<0.05$）。**结论** 优思明治疗多囊卵巢综合征并不孕症，停药第1个月多数可自然排卵，克罗米芬促排卵时间从第2个月开始，能明显提高受孕率。

关键词：多囊卵巢综合征；屈螺酮炔雌醇片；枸橼酸氯米芬

Influence of the different time of using Clomifene Citrate on patients with polycystic ovary syndrome after pretreatment of Yasmin

WEI Shouhong, WU Xiaobing
Gynecological clinic of Changan Hospital of Dongguan City, Dongguan 523843, China

Abstract: Objective To evaluate different time of using Clomifene Citrate on the clinical outcome of patients with polycystic ovary syndrome after pretreatment of drospirenone and ethinylestradiol tablets(Yasmin). **Methods** A toyal of 120 cases in the gynecological endocrinology and infertility clinic of Changan Hospital of Dongguan City from Jan. 2014 to May 2015 who undergone drospirenone and ethinylestradiol tablets for three months to six so as to adjust the levels of follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), and testosterone (T) to the normal were chosen.All cases were randomly divided into observation group(A group) which took Clomifene Citrate for three months at the time of the second menstrual cycle day 5 to day 9 after Yasmin was stopped and control group (B group) which took it for three months at the time of the first. The hormone levels of the patients, incidence of regular menstruation, stimulating ovulation condition and clinical pregnancy outcomes between two groups were compared. **Results** There were no significant differences in the hormone levels between A group and B group ($P>0.05$). The incidence of regular menstruation of A group was 78.3%, B group 58.3%. There were significant differences in the incidence of regular menstruation between A group and B group ($\chi^2=5.546$, $P<0.05$).The ovulation rates of A group and B group were 78.3% and 58.3%. There were significant differences in the ovulation rate between A group and B group ($\chi^2=5.546$, $P<0.05$). The pregnancy rates of A group and B group were 46.7% and 26.7%. There were significant differences in the pregnancy rate between A group and B group ($\chi^2=5.17$, $P<0.05$). **Conclusion** Most natural ovulation when stop the medicine for first month in Yasmin treatment of polycystic ovary syndrome and infertility. Clomiphene ovulation time can significantly improve the pregnancy rate from the beginning of the second month.

Key words: polycystic ovary syndrome; drospirenone and ethinylestradiol tablets; clomifene citrate

目前多囊卵巢综合征是一种十分常见的妇科内分泌疾病，发病率在育龄妇女人群中为5%~10%[1]，占不孕患者的30%~40%，占无排卵不孕症 75 %[2-3]。临床以稀发排卵或无排卵、雄激素过高的临床或生化表现、卵巢多囊改变为特征，常伴胰岛素抵抗和肥胖[4-6]。多囊卵巢综合征的病因尚未明确，有相关研究显示长期精神紧张、药物及疾病影响、遗传因素、肾上腺功能异常可能为主要病因[7]。

多囊卵巢综合征尚无彻底根治的方法，一直以来成为临床研究的重点及难点[8-9]。克罗米芬作为一线促排卵药[10-11]，在多囊卵巢综合征不孕的治疗中发挥重要作用，但PCOS不孕患者应用优思明调整性激素至正常后若直接用克罗米芬促排卵，优思明可能对中枢仍然存在抑制，从而影响卵泡的生长以及子宫内膜增殖，但若间隔几个自然周期后再行促排卵治疗，其性激素水平可能

收稿日期：2016-03-21
作者简介：魏守红，E-mail: xh_lht@sohu.com

又会出现异常，同样会影响促排卵治疗的效果，从而影响患者妊娠率。因此何种时机应用克罗米芬治疗多囊卵巢综合征不孕以取得最佳的临床效果值得深入研究和探讨[12]。

本研究旨在观察和评价应用优思明治疗多囊卵巢综合征并不孕症3~6个月后，选择不同时机应用克罗米芬促排卵对患者妊娠结局的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院妇科内分泌不孕门诊2011年4月~2015年4月多囊卵巢综合征并不孕症患者120例，年龄19~36岁，不孕1~10年，配偶精液检查正常，输卵管造影一侧或双侧通畅，病程最短6个月，最长12年，所有患者都符合2003年10月美国生殖医学于荷兰鹿特丹会议修订的关于多囊卵巢综合征的诊断标准，并排除先天性肾上腺皮质增生、库欣综合征、分泌雄激素肿瘤等引起高雄激素血症的其他疾病以及其他引起排卵障碍的疾病。

1.2 方法

120例患者于月经或撤退出血第2~3天抽静脉血查LH、FSH、T、空腹血糖、血脂，胰岛素，血糖正常者，进一步查75 gOGTT试验，确定有无胰岛素抵抗。第5天开始服用优思明，1片/次，1次/d，连服21 d为一个周期，停药出血第5天开始下一周期，治疗3~6个月，有胰岛素抵抗者加服二甲双胍：2.5 mg/次，3次/d。

优思明治疗3~6个月后，LH、FSH、T接近正常，将120例患者随机分为A、B两组，每组60例，A组治疗方案：第1个月不用任何促排卵药物，月经第12天开始阴道B超监测卵泡发育，指导同房，自然受孕，如月经第25天仍无优势卵泡，黄体酮催经，下月月经第5~9天口服克罗米芬50~100 mg/d，治疗3个月。B组治疗方案：月经第5~9天给予克罗米芬50~100 mg/d，治疗3个月，停药后再观察1个月。两组均观察4个月。

两组CC促排卵治疗，停药2 d开始阴道B超监测卵泡、子宫内膜厚度，内膜薄与卵泡发育不同步，加戊酸雌二醇2~6 mg/d口服，优势卵泡达到18 mm，给予HCG5000~10000 IU肌注，排卵后口服黄体酮胶囊100 mg Bid黄体支持治疗。两组患者年龄、体质量、不孕年限比较，无显著性差异，具有可比性。

1.3 观察指标

（1）观察优思明治疗后LH、FSH、T的变化情况；（2）观察两组规律月经率、排卵率、妊娠率情况。每个病例如有1次以上包括1次的排卵情况统计为排卵1例。

1.4 统计方法

应用SPSS17.0软件对数据进行统计分析，计量资料采用均数±标准差表示，组间比较采用t检验，计数资料用例数和率表示，规律月经率、排卵率、妊娠率情况的比较采用χ^2检验，以上均为双侧检验，检验水准P为0.05。

2 结果

2.1 两组优思明治疗后LH、FSH、T的比较

经优思明治疗3~6个月后A组和B组的LH均值为14.27±2.76 mmol/L、13.87±1.92 mmol/L，两组LH水平比较差异无统计学意义（t=2.190，P>0.05）；A组和B组的FSH均值为6.15±1.42 mmol/L、5.67±1.57 mmol/L，两组FSH水平比较差异无统计学意义（t=2.266，P>0.05）；A组和B组的T均值为0.86±0.23 mmol/L、0.81±0.14 mmol/L，两组T水平比较差异无统计学意义（t=0.024，P>0.05）。

2.2 两组月经规律情况的比较

A组月经规律47例，月经规律率为78.3%，其中A组第1个月月经规律31例；B组月经规律35例，月经规律率为58.3%，两组间月经规律情况，A组规律47例（78.3%），B组35例（58.3%），A组不规律13例（21.7%），B组25例（41.7%），差异有统计学意义（χ^2=5.546，P<0.05）。

2.3 两组排卵率、妊娠率的比较

A组排卵47例，排卵率为78.3%，其中A组第1个月自发排卵31例；B组排卵35例，排卵率为58.3%，两组间排卵情况差异有统计学意义（χ^2=5.546，P<0.05）。

A组妊娠28例，妊娠率为46.7%；B组妊娠16例，妊娠率为26.7%，两组间妊娠情况差异有统计学意义（χ^2=5.546，P<0.05）。

3 讨论

多囊卵巢综合征是由于下丘脑-垂体-卵巢轴功能失调，导致无排卵，是女性无排卵性不孕的最常见原因。多囊卵巢综合征不孕的治疗主要是一个促排卵的治疗。因此，选择最佳的促排卵方案是促排卵的关键[13]。

研究结果发现120例患者经优思明治疗3~6个月后，LH、FSH、T接近正常，且两组的LH、FSH、T的水平比较差异均无统计学意义，这说明优思明治疗PCOS效果满意，优思明每片含0.03 mg炔雌醇和3 mg屈螺酮，主要成分屈螺酮属于新一代孕激素，来源于17a-螺甾内酯，是螺内酯（安体舒通）的类似物，与孕激素受体亲合力较高，具有孕激素活性，可降低女性FSH水平，抑制排卵。同时屈螺酮是受体水平的雄激素拮抗剂，且能抑制LH，使雄激素生成减少，游离睾酮浓度明显下降，改善高雄激素血症，优思明中的屈螺酮是最接近于天然孕激素，其本身并没有雄激素效应，从而对脂蛋白代谢的影响较小，对体质量、血压、血脂有积极作用[14]。

研究结果发现A组月经规律发生情况及排卵率均高于B组，两组比较差异均有统计学差异，深入研究发

现A组有一半以上(31例)患者第1个月不用任何药物能自发排卵,这可能是因为因为优思明治疗3~6个月,停药第1个月抑制下丘脑—垂体—卵巢功能解除,内分泌环境明显改善,部分患者不用促排卵药可自发排卵,且A组第2、3、4个月口服克罗米芬促排卵也获得较好的促排效果;而B组第1、2、3个月口服克罗米芬促排卵虽获得较多的排卵例数,但观察到4个月停用克罗米芬后仅有1例排卵,这可能是因为停用药物后内分泌异常所致。

研究结果发现在A组和B组都存在口服克罗米芬促排卵会出现的"高排低孕"现象,A组第2、3、4个月用克罗米芬促排卵,患者排卵分别为26例、28例、16例,妊娠分别为7、6、3例,B组第1、2、3个月用克罗米芬促排卵,患者排卵分别为25、28、22例,妊娠分别为6、7、3例,这主要是因为克罗米酚为雌激素拮抗剂,其药理作用是与雌激素竞争受体,服用克罗米芬后一方面会影响宫颈粘液,使之变粘稠,不利精子穿入;另一方面会影响子宫内膜发育,使之变薄,不利胚胎着床;还会影响卵泡排出,发生未破裂卵泡黄素化[15]。但研究结果表明A组妊娠率高于B组,两组比较差异有统计学差异,这主要是A组第1个月妊娠例数较多所致,A组第1个月未用克罗米芬自发排卵31例,妊娠12例,而B组第4个月停用克罗米芬后仅排卵1例,妊娠0例,可能是因为优思明治疗3~6个月,停药第1个月抑制下丘脑-垂体-卵巢功能解除,内分泌环境明显改善,自发排卵同时内膜与卵泡发育同步,从而提高妊娠率。提示多囊卵巢综合征患者经优思明治疗3~6个月后,克罗米芬延后1个月使用,即促排卵时间从第2个月开始,能明显提高妊娠率。

综上所述,优思明治疗多囊卵巢综合征并不孕症,停药第1个月多数可自然排卵,克罗米芬促排卵时间从第2个月开始,能明显提高受孕率。

参考文献:

[1] 徐玉贤. 76例多囊卵巢综合征并不孕症联合用药诱发排卵的临床研究[J]. 中外健康文摘, 2012, 9(12): 280-1.
[2] 陈子江. 多囊卵巢综合征:现在和未来[C]. 中华医学会第十次全国妇产科学术会议论文汇编, 2012: 4-6.
[3] 熊紫薇, 胡 坚, 陈薪宇, 等. 抗缪勒氏管激素在多囊卵巢综合征诊断中的价值[J]. 分子影像学杂志, 2015, 38(2): 80-3.
[4] 谢 幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京: 北京人民卫生出版社, 2013: 359-62.
[5] 熊冬梅, 李 蓉, 许良智. 多囊卵巢综合征胰岛素抵抗的发生机制研究进展[J]. 新医学, 2006, 37(6): 413-4, 396.
[6] 周礼兰, 马葆荣. 多囊卵巢综合征研究新进展[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2012, 32(4): 248-50.
[7] 汤 娟, 王若光. 多囊卵巢综合征的病因病理[J]. 中国现代医生, 2014, 52(4): 151-3.
[8] 史月静, 丛 晶, 匡洪影, 等. 多囊卵巢综合征不孕症的治疗研究进展[J]. 中国妇幼健康研究, 2010, 21(2): 250-2.
[9] Burchall G, Linden MD, Teede H, et al. Hemostatic abnormalities and relationships to metabolic and hormonal status in polycystic ovarian syndrome[J]. Trends Cardiovasc Med, 2011, 21(1): 6-14.
[10] 舒梅徐, 胡 容, 王婷婷, 等. 克罗米芬与来曲唑用于多囊卵巢综合征性不孕患者促排卵效果观察[J]. 基层医学论坛, 2016, 20(2): 154-5.
[11] 吴香春. 多囊卵巢综合症患者不同促排卵方案临床疗效分析[J]. 中国性科学, 2014, 23(5): 35-7.
[12] 郭 锐. 多囊卵巢综合征不孕患者应用避孕药后不同间隔促排卵对卵泡生长的影响[D]. 山东: 泰山医学院, 2010.
[13] 张二红, 梁晓燕. 多囊卵巢综合症促排卵方案的现状[J]. 实用妇产科杂志, 2005, 21(8): 470-2.
[14] 吴美梅, 周运花. 屈螺酮炔雌醇(优思明)治疗多囊卵巢综合征的临床疗效观察[J]. 中国现代医生, 2013, 51(34): 77-9.
[15] 王彩虹. 排卵障碍性不孕症的研究进展[D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.